วารสาร ไทยไภษัชยนิพนธ์
ปีที่ 3 ฉบับเดือนกรกฎาคม 2549 (หน้า 81-94)
บทความปริทัศน์วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งไซคลินดีเพนเดนท์ไคเนส (Cyclin-dependent kinases inhibitors)

ภก.อ.สรายุทธ์ จันทร์มหเสถียร
ภาควิชาเภสัชวิทยาและพิษวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร
วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0607-01
จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง
วันที่รับรอง: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2549
วันที่หมดอายุ: 1 กรกฎาคม พ.ศ. 2551

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. อธิบายกระบวนการต่างๆ ในระดับโมเลกุลที่เกิดขึ้นในวัฏจักรเซลล์ได้
2. อธิบายความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนในกลุ่ม retinoblastoma (Rb) และเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (CDKs) กับการเกิดโรคมะเร็งได้
3. อธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของ flavopiridol และ UCN-01 ได้
4. บอกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลไม่พึงประสงค์ของ flavopiridol และ UCN-01 ได้
5. อธิบายกลไกการเกิดผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ flavopiridol และ UCN-01 ได้

บทคัดย่อ

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่สามารถเพิ่มจำนวนได้อย่างรวดเร็ว เพราะเซลล์มะเร็งสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้โดยอิสระ การผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ของเซลล์มะเร็ง ต้องอาศัยการกระตุ้นจากเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (CDKs) ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ CDKs จึงมีผลทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง เช่น flavopiridol และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม เช่น UCN-01 จากการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol และ UCN-01 ในทางคลินิกพบว่า flavopiridol เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็งเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ส่วน UCN-01 เป็นยาที่มีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งได้ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ พบว่า flavopiridol และ UCN-01 มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นที่มีใช้ในปัจจุบัน

คำสำคัญ
cell cycle, cyclin-dependent kinase inhibitor, flavopiridol, UCN-01

บทนำ

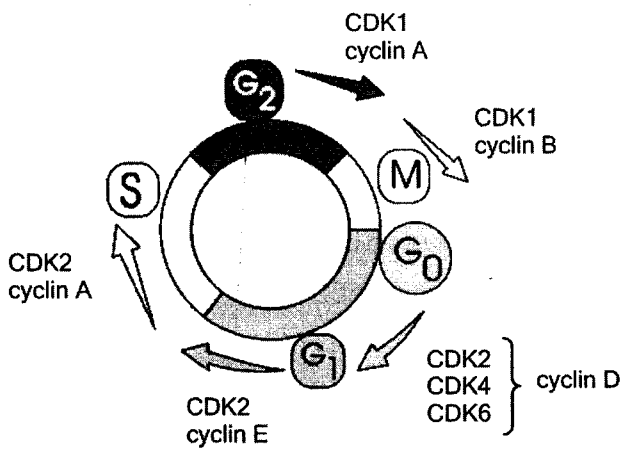
โรคมะเร็ง (cancer) เป็นโรคร้ายแรงที่เกิดขึ้นได้กับคนทุกเพศ ทุกวัย และทุกอวัยวะ ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา คงไม่มีใครปฏิเสธได้ว่าโรคมะเร็งได้คร่าชีวิตมนุษย์ไปเป็นจำนวนมาก โรคมะเร็งเป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของการเพิ่มจำนวน (proliferation) ของเซลล์ เซลล์จึงสามารถเพิ่มจำนวนและเจริญเติบโตได้อย่างไม่หยุดยั้ง วิธีรักษาโรคมะเร็งในปัจจุบันมี 4 วิธี คือ วิธีใช้ยา วิธีศัลยกรรม วิธีฉายรังสี และวิธีสร้างเสริมภูมิคุ้มกัน การรักษาโรคมะเร็งให้ได้ผลเป็นที่น่าพอใจนั้น ต้องเลือกใช้วิธีที่เหมาะสมโดยพิจารณาจากชนิดของโรคมะเร็ง และระยะของโรคมะเร็งที่ตรวจพบ ยาต้านมะเร็งเป็นยาที่มีฤทธิ์ทำลายหรือยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ มะเร็ง ปัจจุบันมียาต้านมะเร็งอยู่หลายชนิด ตัวอย่างเช่น ยาที่ไปทำปฏิกิริยาแอลคิลเลชันกับสารอื่น (alkylating agents) ยาต้านเมแทบอไลต์ (antimetabolites) และยาพวกฮอร์โมน แต่ยาเหล่านี้มีพิษค่อนข้างสูง และเซลล์มะเร็งมักเกิดการดื้อยา (resistance) หลังจากที่ใช้ยาไประยะหนึ่ง ดังนั้น นักวิทยาศาสตร์จึงพยายามพัฒนายาต้านมะเร็งชนิดใหม่ที่มีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างจากยาชนิดเดิม เพื่อให้ได้ยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาสูงขึ้น และมีผลไม่พึงประสงค์น้อยลง

การเพิ่มจำนวนของเซลล์เป็นกระบวนการที่มีความสัมพันธ์กับวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) อย่างใกล้ชิด ดังนั้น วัฏจักรเซลล์จึงเป็นเป้าหมายสำคัญอย่างหนึ่งของการพัฒนายาต้านมะเร็ง ตัวจักรสำคัญที่มีหน้าที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์ คือ เอนไซม์ที่มีชื่อว่า ไซคลินดีเพนเดนท์ไคเนส (cyclin-dependent kinases [CDKs]) เอนไซม์ชนิดนี้ถูกกระตุ้นให้ทำงานโดยโปรตีนชนิดหนึ่งคือ cyclin และถูกยับยั้งมิให้ทำงานโดยโปรตีนอีกชนิดหนึ่งคือ CDK inhibitors (CDKIs) การกระตุ้น CDKs โดย cyclin มีผลทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์สามารถผ่านจากระยะหนึ่ง (phase) ไปสู่อีกระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ได้ ส่วนการยับยั้ง CDKs โดย CDKIs มีผลทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะใดระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ จากบทบาทของ CDKs ตามที่ได้กล่าวมานี้ ทำให้ตั้งสมมติฐานได้ว่า เซลล์มะเร็งอาจมีกำเนิดมาจากเซลล์ใดเซลล์หนึ่งในร่างกายที่ cyclin ทำงานมากเกินไป หรือ CDKIs ทำงานน้อยเกินไป เซลล์นั้นจึงผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และเพิ่มจำนวนได้เร็วกว่าเซลล์ปกติ จนกลายเป็นเซลล์มะเร็งไปในที่สุด ดังนั้น ถ้าเราสามารถพัฒนายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs และ cyclin ได้ เราก็น่าจะประสบความสำเร็จในการควบคุมหรือรักษาโรคมะเร็งได้เช่นกัน[1]

ในการศึกษาและทำความเข้าใจเกี่ยวกับยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs นั้น จำเป็นต้องมีความรู้พื้นฐานเกี่ยวกับวัฏจักรเซลล์ ดังนั้น บทความนี้จะกล่าวถึงวัฏจักรเซลล์ในประเด็นที่สำคัญก่อน จากนั้นจึงกล่าวถึงยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs

วัฏจักรเซลล์

วัฏจักรเซลล์ หมายถึง กลวิธานที่เซลล์เพิ่มขนาดและแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ วัฏจักรเซลล์ทั่วไปประกอบด้วย 4 ระยะ คือ ระยะ G_1 (G = gap), S (S = synthesis), G_2 และ M (M = mitosis)[2] ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 วัฏจักรเซลล์ซึ่งถูกควบคุมโดย cyclin-dependent kinases (CDKs) และ cyclin ชนิดต่างๆ (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 3)

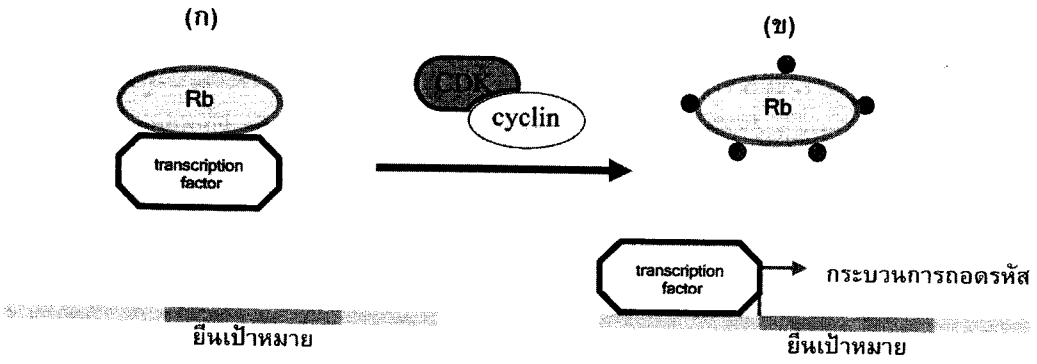
วัฏจักรเซลล์เริ่มขึ้นเมื่อเซลล์ปกติของร่างกายที่อยู่ในระยะพัก (G_0) ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์จากสารบางชนิด เช่น สารพวก growth factor สัญญาณดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 เข้าสู่ระยะ G_1 ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์เตรียมสภาพของเซลล์ให้พร้อมสำหรับกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ (DNA replication) ที่จะเกิดขึ้นในระยะ S หลังจากที่กระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอในระยะ S สิ้นสุดลง เซลล์จะผ่านเข้าสู่ระยะ G_2 ซึ่งเป็นระยะที่เซลล์ตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่ และทำการซ่อมแซม (repair) ดีเอ็นเอส่วนที่มีความบกพร่องให้สมบูรณ์ก่อนที่เซลล์จะแบ่งออกเป็น 2 เซลล์ในระยะ M เซลล์ใหม่ 2 เซลล์ที่เกิดขึ้นนี้ อาจเข้าสู่วัฏจักรเซลล์อีกครั้ง หรืออาจออกจากวัฏจักรเซลล์ไปเป็นเซลล์ที่อยู่ในระยะพัก (G_0) ที่พร้อมจะกลับเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ทุกเวลาหากได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์[2]

จากกลไกการทำงานของวัฏจักรเซลล์ดังกล่าว จะเห็นว่า กระบวนการแบ่งเซลล์จะเกิดขึ้นได้ก็ต่อเมื่อเซลล์สามารถเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และผ่านจากระยะหนึ่งเข้าสู่อีกระยะหนึ่งของของวัฏจักรเซลล์ได้อย่างต่อเนื่อง หากเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะใดระยะหนึ่งของวัฏจักรเซลล์ กระบวนการแบ่งเซลล์จะเกิดขึ้นไม่ได้ การผ่านเข้าสู่ระยะต่างๆ ของเซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์ ต้องอาศัยแรงผลักดันจากเอนไซม์ในกลุ่ม cyclin-dependent kinases (CDKs) ในปัจจุบันพบว่ามี CDKs อยู่ 12 ชนิด ได้แก่ CDK1 ถึง CDK12[4] แต่ CDKs ชนิดที่มีบทบาทสำคัญในวัฏจักรเซลล์คือ CDK1, CDK2, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7 และ CDK8[5] CDKs เป็นเอนไซม์ที่ไม่สามารถทำงานได้ในสภาวะปกติ ก่อนที่ CDKs จะสามารถทำงานได้นั้น CDKs ต้องผ่านกระบวนการ 2 กระบวนการ กระบวนการแรก CDKs ต้องจับกับโปรตีนชนิดหนึ่งที่มี ชื่อว่า cyclin ได้สารเชิงซ้อน CDKs/cyclins ในขณะนี้พบว่ามี cyclin อยู่อย่างน้อย 15 ชนิด ได้แก่ cyclin A ถึง cyclin T[6] แต่ cyclin ชนิดที่มีบทบาทในวัฏจักรเซลล์คือ cyclin A, cyclin B, cyclin C, cyclin D (1-3), cyclin E และ cyclin H[5] กระบวนการที่สอง CDKs ที่จับอยู่กับ cyclin ต้องถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ CDK-activating kinase (CAK) ซึ่งเป็นสารเชิงซ้อนที่เกิดจากการจับกันระหว่าง CDK7, cyclin H และ MAT1 ปฏิกิริยาที่ CAK ใช้ในการกระตุ้น CDKs ชนิดอื่นๆ คือปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) ให้แก่ CDKs ที่จับอยู่กับ cyclin[7] หลังจากที่ CDKs/cyclins ทำงานเสร็จสิ้นลง CDKs/cyclins จะถูกโปรตีนอีกกลุ่มหนึ่งที่มีชื่อว่า CDK inhibitors (CDKIs) ยับยั้งมิให้ทำงานได้อีกต่อไป ปัจจุบันพบว่ามี CDKIs อยู่ 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ CDKIs ประเภท INK4 เช่น $p16^{INK4a}$, $p15^{INK4b}$, $p18^{INK4c}$, $p19^{INK4d}$ และ CDKIs ประเภท Cip/Kip เช่น $p21^{Cip1}$, $p27^{Kip1}$ และ $p57^{Kip2}$ [8]

การผ่านเข้าสู่ระยะต่างๆ ของเซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์ ต้องอาศัย CDKs และ cyclin ที่มีความจำเพาะต่อวัฏจักรเซลล์ในระยะนั้นๆ เมื่อเซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์ สัญญาณดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์สร้าง cyclin D ผ่านทางวิถี Ras/Raf/MAPK[1] ซึ่งจะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้ cyclin D ที่เซลล์สร้างขึ้นจะจับกับ CDK2, CDK4 และ CDK6 ได้สารเชิงซ้อน CDK2/cyclin D, CDK4/cyclin D และ CDK6/cyclin D ที่ทำหน้าที่ผลักดันให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 เข้าสู่ระยะ G_1 และช่วยให้เซลล์ผ่านครึ่งแรกของระยะ G_1 (รูปที่ 1) หลังจากนั้น CDK2/cyclin E จะช่วยให้เซลล์ผ่านระยะ G_1 ในครึ่งหลังและผลักดันให้เซลล์เข้าสู่ระยะ S ต่อมา CDK2/cyclin A และ CDK1/cyclin A จะขับเคลื่อนให้เซลล์ผ่านระยะ S และ G_2 ตามลำดับ และท้ายที่สุด CDK1/cyclin B จะช่วยให้เซลล์สามารถแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์ในระยะ M ได้อย่างสมบูรณ์[9]

ถึงแม้ว่า CDKs/cyclins แต่ละชนิดจะมีหน้าที่แตกต่างกันในวัฏจักรเซลล์ แต่ CDKs/cyclins แต่ละชนิดมีกลไกการทำงานที่คล้ายคลึงกัน ในการผลักดันให้เซลล์ผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์นั้น CDKs/cyclins จะเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม retinoblastoma (Rb) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีบทบาทสำคัญในการควบคุมการผ่านวัฏจักรเซลล์แต่ละระยะ สมาชิกของโปรตีนในกลุ่ม Rb ได้แก่ โปรตีน pRb, p107 และ p130 ในสภาวะปกติ โปรตีนในกลุ่ม Rb จะคอยยับยั้งมิให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_0 เข้าสู่วัฏจักรเซลล์ โดยโปรตีนในกลุ่ม Rb จะจับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor)* ของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ เช่น แฟกเตอร์ถอดรหัสที่เป็นโปรตีนในกลุ่ม E2F การจับกันระหว่างโปรตีนในกลุ่ม Rb กับแฟกเตอร์ถอดรหัส มีผลทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถทำงานได้ (รูปที่ 2) ดังนั้น เซลล์ในระยะ G_0 จึงไม่สามารถเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้ เพราะเซลล์ไม่สามารถสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์

เมื่อเซลล์ในระยะ G_0 ได้รับสัญญาณกระตุ้นให้มีการแบ่งเซลล์ CDKs/cyclins ที่เกิดขึ้นในเซลล์จะยับยั้งการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb โดยการเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตเป็นปฏิกิริยาที่ต้องอาศัยฟอสเฟตจากเอทีพี (ATP, adenosine 5′-triphosphate) โดยเอทีพีจะเข้าไปจับกับ CDKs ตรงตำแหน่งเฉพาะที่ CDKs ใช้จับเอทีพี (ATP-binding site) จากนั้น CDKs/cyclins จะดึงหมู่ฟอสเฟตออกจากเอทีพี แล้วนำหมู่ฟอสเฟตไปเติมให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb เมื่อโปรตีนในกลุ่ม Rb ได้รับหมู่ฟอสเฟต โปรตีนในกลุ่ม Rb จะสูญเสียความสามารถในการจับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส ฉะนั้น แฟกเตอร์ถอดรหัสจึงหลุดเป็นอิสระ และสามารถเร่งให้



รูปที่ 2 กลไกการทำงานของ CDKs/cyclins (ก) โปรตีนในกลุ่ม Rb จับกับแฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor) ทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสไม่สามารถทำงานได้ (ข) โปรตีนในกลุ่ม Rb ถูก CDKs/cyclins เร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต (●) ทำให้แฟกเตอร์ถอดรหัสเป็นอิสระ และเร่งให้ยีนเป้าหมายเกิดกระบวนการถอดรหัสได้

*แฟกเตอร์ถอดรหัส หมายถึง สารที่มีส่วนช่วยให้กระบวนการถอดรหัส (transcription) หรือกระบวนการสังเคราะห์อาร์เอ็นเอ (RNA) โดยใช้ดีเอ็นเอ (DNA) เป็นแม่แบบสามารถเกิดขึ้นได้ หลังจากที่กระบวนการถอดรหัสสิ้นสุดลง เซลล์จะสังเคราะห์โปรตีนจากสายอาร์เอ็นเอโดยกระบวนการแปลรหัส (translation)

ยีนต่างๆ ที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในระหว่างที่เซลล์อยู่ในวัฏจักรเซลล์เกิดกระบวนการถอดรหัสได้ ตัวอย่างของโปรตีนเหล่านี้คือ โปรตีน histones, เอนไซม์ thymidylate synthase และเอนไซม์ dihydrofolate reductase เมื่อเซลล์สามารถสังเคราะห์โปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ และโปรตีนที่จำเป็นต้องใช้ในวัฏจักรเซลล์แต่ละระยะได้ เซลล์ในระยะ G_0 ก็จะเข้าสู่วัฏจักรเซลล์และผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์[1, 2, 5]

หลังจากที่ CDKs/cyclins ผลักดันให้เซลล์ผ่านระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์ และสามารถแบ่งเซลล์ออกเป็น 2 เซลล์แล้ว CDKs/cyclins จะถูกโปรตีนในกลุ่ม CDKIs ยับยั้งการทำงาน ดังได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า CDKIs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ CDKIs ประเภท Cip/Kip และCDKIs ประเภท INK4 CDKIs ทั้ง 2 ประเภทนี้ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins ด้วยกลไกที่แตกต่างกัน กล่าวคือ CDKIs ประเภท Cip/Kip ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins โดยการจับกับ CDKs/cyclins และปิดกั้น (block) มิให้เอทีพีเข้าไปจับกับ CDKs ตรงตำแหน่งเฉพาะที่ CDKs ใช้จับเอทีพี ส่วน CDKIs ประเภท INK4 ยับยั้งการทำงานของ CDKs/cyclins โดยการจับกับ CDKs และเปลี่ยนแปลงโครงรูป (conformation) ของตำแหน่งเฉพาะที่ CDKs ใช้จับ cyclin (cyclin binding site) ทำให้ CDKs ไม่สามารถจับ cyclin ได้ นอกจากนี้ CDKIs ประเภท INK4 ยังเปลี่ยนแปลงโครงรูปของตำแหน่งเฉพาะที่ CDKs ใช้จับเอทีพี ทำให้เอทีพีมีสัมพรรคภาพ (affinity) ต่อ CDKs ต่ำลง[10]

จากกลไกการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb และ CDKs/cyclins ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว จะเห็นได้ว่า การยับยั้งการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb โดย CDKs/cyclins เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งต่อการเพิ่มจำนวนของเซลล์ หาก CDKs/cyclins ถูกยับยั้งมิให้ทำงานไม่ว่าจะด้วยสาเหตุใดก็ตาม เซลล์จะไม่สามารถเพิ่มจำนวนได้ ในทางกลับกัน หาก CDKs/cyclins ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้น เซลล์ก็จะเพิ่มจำนวนได้เร็วผิดปกติ

ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้ง CDKs

จากบทบาทของโปรตีนในกลุ่ม Rb ในการควบคุมวัฏจักรเซลล์ดังกล่าวข้างต้น อาจตั้งสมมติฐานได้ว่าเซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เซลล์มะเร็งจึงสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างอิสระ และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง สมมติฐานนี้มีความเป็นไปได้ค่อนข้างสูง เพราะมีรายงานว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่ มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เนื่องจาก CDKs/cyclins ทำงานมากผิดปกติ หรือ CDKIs ทำงานน้อยผิดปกติ[11] ด้วยเหตุนี้ CDKs จึงตกเป็นเป้าหมายสำคัญในการพัฒนายาต้านมะเร็งที่นักเภสัชวิทยาให้ความสนใจเป็นอย่างมาก ดังจะสังเกตได้ว่า ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา มีการศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนายาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs กันอย่างแพร่หลาย จนทำให้การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนายาต้านมะเร็งในกลุ่มนี้ รุดหน้าไปถึงการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกระยะที่ 2 (phase II clinical trial) ภายในเวลาไม่ถึงทศวรรษ

ยาต้านมะเร็งที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs แบ่งได้เป็น 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง (direct) เช่น flavopiridol และยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม (indirect) เช่น UCN-01 ดังจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไปนี้

Flavopiridol

Flavopiridol เป็นยากึ่งสังเคราะห์ที่เป็นอนุพันธ์ของ rohitukine ซึ่งเป็นแอลคาลอยด์ (alkaloid) ที่สกัดได้จากพืชพื้นเมืองของประเทศอินเดีย flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs ทุกชนิด (pan-CDK inhibitor) ดังนั้น flavopiridol จึงทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะต่างๆ ของวัฏจักรเซลล์

กลไกการออกฤทธิ์

Flavopiridol ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยการจับกับ CDKs ตรงตำแหน่งที่ CDKs ใช้จับกับเอทีพี (ATP-binding site) อีกนัยหนึ่ง flavopiridol ออกฤทธิ์โดยการแย่งเอทีพีจับกับ CDKs ทำให้เอทีพีไม่สามารถจับกับ CDKs ได้[5] ดังนั้น สารเชิงซ้อน CDKs/ cyclins จึงไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ได้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

1. Flavopiridol มีฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (antiproliferative activity) โดยทำให้เซลล์ที่กำลังอยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G_1 และ G_2 และทำให้เซลล์ผ่านระยะ S ได้ช้าลง[5] ฤทธิ์ต้านการเพิ่มจำนวนของเซลล์นี้ มีผลมาจากฤทธิ์ที่สำคัญ 3 ประการของ flavopiridol คือ ประการแรก flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK1, CDK2, CDK4 และ CDK6 ซึ่งเป็น CDKs ที่มีบทบาทสำคัญในวัฏจักรเซลล์[5] ประการที่สอง flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK7 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ CDKs ชนิดอื่นๆ[5] ประการที่สาม flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK9 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ RNA polymerase II[1, 12] เนื่องจาก RNA polymerase II เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สำคัญในกระบวนการถอดรหัสของยีนหลายชนิด ดังนั้น การยับยั้งการทำงานของ CDK9 จึงเป็นการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนเหล่านี้ทางอ้อม กระบวนการถอดรหัสที่ได้รับผลกระทบจากฤทธิ์ของ flavopiridol มากที่สุด คือ กระบวนการถอดรหัสจากยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมการเจริญเติบโต และการเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง cyclin D1 และ cyclin D3[12-14] รวมทั้งกระบวนการถอดรหัสจากยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis) เช่น โปรตีน Bcl-2, Bcl-x_L, Mcl-1, XIAP และ survivin[12, 15]

2. Flavopiridol มีฤทธิ์เหนี่ยวนำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์ตายเนื่องจากเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ที่อยู่ในระยะ S จะไวต่อการเกิดกระบวนการนี้มากกว่าเซลล์ที่อยู่ในระยะอื่นๆ[15] นอกจากนี้ flavopiridol ยังเหนี่ยวนำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะพัก (G_0) ตายเนื่องจากกระบวนการนี้ได้อีกด้วย ดังนั้น flavopiridol จึงเป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาโรคเนื้องอก เนื่องจากเซลล์เนื้องอกที่อยู่บริเวณส่วนในของก้อนเนื้องอกเป็นเซลล์ที่ไม่มีการเพิ่มจำนวน เพราะบริเวณดังกล่าวเป็นบริเวณที่ออกซิเจนแพร่ไปถึงได้น้อย[15] สำหรับกลไกที่ flavopiridol เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองนั้น ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของ CDKs หรือไม่ แต่สันนิษฐานว่า น่าจะมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีนที่ควบคุมกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง ตามที่ได้กล่าวมาแล้ว[12, 15]

3. Flavopiridol มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือด (antiangiogenic activity)[5] กระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis) หมายถึง กระบวนการที่เซลล์มะเร็งหลั่งสารบางชนิด เช่น vascular endothelial growth factor (VEGF) ไปกระตุ้นเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด (endothelial cells) ของหลอดเลือดที่อยู่ใกล้เซลล์มะเร็งให้แบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนมากขึ้น แล้วเคลื่อนตัวแตกแขนงออกจากหลอดเลือดเส้นเดิม กลายเป็นหลอดเลือดเส้นใหม่ที่นำเลือดและสารอาหารไปหล่อเลี้ยงเซลล์มะเร็งโดยตรง สาเหตุที่ทำให้ flavopiridol มีฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือดนั้น เป็นเพราะ flavopiridol มีฤทธิ์ยับยั้งการสังเคราะห์ VEGF ทั้งในเซลล์ปกติและเซลล์มะเร็ง โดย flavopiridol ไปยับยั้งกระบวนการถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน HIF-1a ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์ VEGF นอกจากนี้ ฤทธิ์ต้านกระบวนการสร้างหลอดเลือดยังมีผลมาจากการตายของเซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือด เนื่องจาก flavopiridol สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์เนื้อเยื่อบุโพรงหลอดเลือดเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองได้[15]

การศึกษาในระดับพรีคลินิก (pre-clinic studies)

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งของ flavopiridol ในระดับพรีคลินิก โดยการให้ flavopiridol เดี่ยวๆ หรือให้ flavopiridol ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นแก่สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ ของคน พบว่า flavopiridol สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งของคนได้หลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก[16-17] เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (leukaemia)[18] เซลล์มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง (lymphoma)[18] เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ที่ศีรษะและคอ (head and neck squamous cell carcinoma)[19] และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (colon carcinoma)[20] นอกจากนี้ ยังพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งดังกล่าวมีความสัมพันธ์กับการเปลี่ยนแปลงในระดับโมเลกุลที่สอดคล้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา ตัวอย่างเช่น เซลล์มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ที่ศีรษะและคอที่ปลูกถ่ายไว้ในสัตว์ทดลองที่ได้รับ flavopiridol มีปริมาณ cyclin D1 ในเซลล์ต่ำกว่าเซลล์มะเร็งทั่วๆ ไป และมีอัตราการเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองสูงกว่าเซลล์มะเร็งทั่วๆ ไป[19] ในทำนองเดียวกัน สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับ flavopiridol มีความหนาแน่นของหลอดเลือดในร่างกายต่ำกว่าในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยา แสดงว่ากระบวนการสร้างหลอดเลือดในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาเกิดขึ้นน้อยกว่าในสัตว์ทดลองที่ไม่ได้รับยา[20]

จากการศึกษาเภสัชจลนพลศาสตร์และความเป็นพิษของ flavopiridol ในสัตว์ทดลองพบว่า flavopiridol มีอัตราสารเข้าระบบชีวภาพ (bioavailability) หลังให้ยาทางปากประมาณร้อยละ 20 flavopiridol เป็นยาที่มีเภสัชจลนพลศาสตร์แบบสองห้อง (two compart-ment model) โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของระยะแพร่กระจาย (distribution phase หรือ a phase) และระยะกำจัด (elimination phase หรือ b phase) เท่ากับ 16.4 และ 201.0 นาทีตามลำดับ flavopiridol ถูกแปลงรูปทางชีวภาพ (biotransformation) ที่ตับโดยปฏิกิริยากลูคิวโรนิเดชัน (glucuronidation) และถูกขับออกจากร่างกายทางน้ำดี ยาที่ถูกขับออกทางน้ำดีบางส่วนเข้าสู่การไหลเวียนของลำไส้และตับ (enterohepatic circulation) ค่าการชำระยา (clearance) ของ flavopiridol มีค่าประมาณ 22.6 มิลลิลิตร/นาที/กิโลกรัม ความเป็นพิษที่สำคัญของ flavopiridol คือ พิษต่อระบบทางเดินอาหาร และพิษต่อไขกระดูก[12]

การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระดับคลินิก เริ่มต้นจากการศึกษาประสิทธิผลของยา เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือด (infusion) เป็นเวลา 72 ชั่วโมง แต่การให้ยาโดยวิธีนี้ให้ผลการรักษาที่ไม่น่าพอใจ ดังนั้น จึงมีการปรับเปลี่ยนรูปแบบการศึกษา เป็นการศึกษาประสิทธิผลของยาเมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง รวมทั้งมีการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ เพิ่มเติม ปัจจุบันการศึกษาประสิทธิผลในทางคลินิกของ flavopiridol กำลังอยู่ในระยะที่ 2 ของการศึกษาวิจัยยาในระดับคลินิก

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ ในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 ของการศึกษาวิจัยในระดับคลินิกได้เสร็จสิ้นลงแล้ว โดยมีการศึกษาในระยะที่ 1 ทั้งสิ้น 3 การศึกษา และมีการศึกษาในระยะที่ 2 ทั้งสิ้น 4 การศึกษา ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งปุ่มน้ำเหลือง มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งไต และมะเร็งปอด รวมแล้วมีผู้ป่วยในการศึกษาทั้งหมดประมาณ 200 ราย[15] จากการให้ flavopiridol ในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน แก่ผู้ป่วยโดยวิธีข้างต้นพบว่า flavopiridol มีประสิทธิผลต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งดังกล่าว ทั้งๆ ที่ระดับยาในเลือดของผู้ป่วยสูงพอที่จะเหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองได้[12, 15] ผลไม่พึงประสงค์ที่พบมากที่สุดจากการให้ยาในขนาดนี้คือ อาการท้องร่วงและอาการล้า (fatigue)[15] ทั้งนี้ อาการท้องร่วงน่าจะมีสาเหตุมาจากการที่ flavopiridol มีฤทธิ์กระตุ้นให้เนื้อเยื่อบุผิว (epithelial) ของลำไส้หลั่งคลอไรด์มากขึ้น[12]

เนื่องจาก flavopiridol ในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน มีประสิทธิผลต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็ง ดังนั้น จึงมีผู้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง ทุก 2 สัปดาห์ โดยปรับขนาดยาให้สูงขึ้นเป็น 78 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน และให้ cholestyramine ร่วมกับ loperamide เพื่อป้องกันอาการท้องร่วงที่อาจเกิดขึ้น ผลการศึกษาปรากฏว่า การเพิ่มขนาดยามิได้ทำประสิทธิผลของยาสูงขึ้นมากนัก แต่กลับทำให้ผู้ป่วยได้รับผลไม่พึงประสงค์จากการใช้ยาในขนาดสูง คือ ความดันเลือดต่ำ และเกิดกลุ่มอาการอักเสบที่เรียกว่า proinflammatory syndrome ซึ่งประกอบด้วย อาการไข้ ล้า และปวดบริเวณที่เป็นมะเร็ง ปัจจุบันยังไม่ทราบว่า flavopiridol ทำให้เกิดกลุ่มอาการอักเสบนี้ได้อย่างไร แต่ก็พอจะตั้งสมมติฐานได้ว่า flavopiridol อาจมีผลต่อการสังเคราะห์ไซโทไคน์ (cytokines) เพราะการศึกษาในเบื้องต้นพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ flavopiridol มีระดับ interleukin-6 (IL-6) สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้รับยา[12]

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งในระดับคลินิกอีกรูปแบบหนึ่งคือ การศึกษาประสิทธิผลของยาเมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1, 3 หรือ 5 วัน ทุก 3 สัปดาห์ โดยขนาดยาที่ให้อยู่ในช่วง 12-78 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน การศึกษาประสิทธิผลของยาในรูปแบบนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อปรับขนาดของ flavopiridol ให้มีประสิทธิผลในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งมากยิ่งขึ้น เพราะการให้ยาโดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง มีประสิทธิผลในทางคลินิกไม่ดีพอ จากการศึกษาในระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยา (refractory) จำนวน 55 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา (melanoma) มะเร็งไต มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง มะเร็งเต้านม มะเร็งหลอดอาหาร มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ที่ศีรษะและคอ และมะเร็งอื่นๆ พบว่า ขนาดที่เหมาะสมของ flavopiridol สำหรับการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 1, 3 และ 5 วัน คือ 62.5, 50 และ 37.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ตามลำดับ การให้ยาในขนาดนี้สามารถควบคุมอาการของผู้ป่วย 12 ราย (ประมาณร้อยละ 22) ให้คงที่อยู่ได้นาน 3-11 เดือน ผลไม่พึงประสงค์ที่พบจากการให้ยาในขนาดนี้คือ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องร่วง ความดันเลือดต่ำ และกลุ่มอาการอักเสบที่เรียกว่า proinflammatory syndrome ความเป็นพิษที่รุนแรงของยาคือ การเกิดภาวะนิวโทรฟิลต่ำ (neutropaenia) ซึ่งพบได้เมื่อให้ยาในขนาดที่สูงกว่า 52.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน[21]

การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมง ในระยะที่ 2 เป็นการศึกษาประสิทธิผลของการให้ยาในขนาด 50 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน สัปดาห์ละ 3 วัน ทุก 3 สัปดาห์ ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งปุ่มน้ำเหลืองจำนวน 28 ราย จากการศึกษาพบว่า ผู้ป่วย 3 ราย (ร้อยละ 11) มีการตอบสนองต่อยาบ้าง ผู้ป่วยจำนวน 20 ราย (ร้อยละ 71) มีอาการคงที่อยู่นานประมาณ 3-13 เดือน ส่วนผู้ป่วยอีก 5 ราย (ร้อยละ 18) ใช้ยาไม่ได้ผลเพราะพบว่ามีการลุกลามของโรค ผลไม่พึงประสงค์ของ flavopiridol ที่พบในการศึกษานี้คล้ายกันกับผลไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาในระยะที่ 1[22]

ในปัจจุบัน การศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1 ชั่วโมงยังไม่เสร็จสิ้นสมบูรณ์ เพราะยังมีการศึกษาในระยะที่ 1 และระยะที่ 2 อีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ อย่างไรก็ตาม จากผลการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ไม่ว่าจะให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง หรือ 1 ชั่วโมงก็ตาม จะเห็นว่า flavopiridol มีประสิทธิผลค่อนข้างต่ำในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเมื่อใช้เดี่ยวๆ ดังนั้น ทิศทางของการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งจึงมุ่งไปยังการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่นๆ ซึ่งในขณะนี้ มีการศึกษาวิจัยในแง่มุมนี้อยู่หลายการศึกษา เช่น การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับ trastuzumab ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งเต้านม ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 1 และการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ flavopiridol ร่วมกับ paclitaxel ในการรักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลอดอาหาร ซึ่งเป็นการศึกษาในระยะที่ 2[15] หลังจากที่การศึกษาวิจัยต่างๆ ที่กำลังดำเนินอยู่ในขณะนี้

เสร็จสิ้นลง เราก็คงจะทราบสถานภาพที่ชัดเจนของ flavopiridol ว่าจะเป็นยาที่มีประโยชน์ในทางคลินิก หรือเป็นเพียงยาที่ฤทธิ์ต้านมะเร็งในห้องปฏิบัติการ

UCN-01

UCN-01 เป็นอนุพันธ์ของ staurosporine ซึ่งเป็นสารที่แยกได้จากอาหารที่ใช้เลี้ยงเชื้อแบคทีเรียสปีชีส์ (species) *Streptomyces* แท้จริงแล้ว UCN-01 เป็นยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ protein kinase C (PKC) แต่พบว่า UCN-01 สามารถทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G_1 ได้เนื่องจาก UCN-01 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่สำคัญในการผลักดันให้เซลล์ที่อยู่วัฏจักรเซลล์ผ่านเข้าสู่ระยะ S[1]

<u>กลไกการออกฤทธิ์</u>

UCN-01 ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 โดยการเหนี่ยวนำให้เซลล์สังเคราะห์ $p21^{Cip/Warf1}$ ซึ่งเป็น CDKIs ตามธรรมชาติในเซลล์ที่ทำหน้าที่ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ดังนั้น UCN-01 จึงมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2 ทางอ้อม การยับยั้งการทำงานของ CDK2 เกิดขึ้นเนื่องจาก $p21^{Cip/Warf1}$ เร่งปฏิกิริยาดึงหมู่ฟอสเฟต (dephosphorylation) ออกจาก CDK2 ซึ่งหมู่ฟอสเฟตที่ถูกดึงออกไปนี้ เป็นหมู่ฟอสเฟตที่ CDK2 ได้รับจากปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตที่ถูกเร่งโดย CAK เมื่อ CDK2 สูญเสียหมู่ฟอสเฟตไป CDK2 จะไม่สามารถเร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb ได้ ด้วยเหตุนี้ โปรตีน Rb จึงจับอยู่กับแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่เป็นแม่แบบในการสังเคราะห์โปรตีน ที่เซลล์จำเป็นต้องใช้ในการเข้าสู่ระยะ S ของวัฏจักรเซลล์ นอกจาก UCN-01 จะทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G_1 แล้ว UCN-01 ยังทำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_2 เสียความสามารถในการตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่ ฉะนั้น เซลล์ที่มีความบกพร่องของดีเอ็นเอจึงผ่านเข้าสู่ระยะ M และเกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเองไปในที่สุด สำหรับกลไกระดับโมเลกุลที่ UCN-01 ทำให้เซลล์ที่อยู่ในระยะ G_2 เสียความสามารถในการตรวจสอบความถูกต้องของดีเอ็นเอที่เซลล์สังเคราะห์ขึ้นใหม่นั้น คาดว่ามีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Chk1 kinase ของยา[1]

<u>การศึกษาในระดับคลินิก (clinical studies)</u>

จากการศึกษาขนาดที่เหมาะสมและประสิทธิผลของ UCN-01 ในระดับคลินิก ระยะที่ 1 ในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยาจำนวน 47 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งไต มะเร็งปอด มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา มะเร็งปุ่มน้ำเหลือง มะเร็งผิวหนังชนิดสความัสเซลล์ที่ศีรษะและคอ และมะเร็งอื่นๆ พบว่าขนาดที่เหมาะสมของ UCN-01 คือ 42.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ในการให้ยาครั้งแรก ควรให้ยาโดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 72 ชั่วโมง หลังจากนั้นอีก 4 สัปดาห์ จึงให้ยาซ้ำอีกครั้งในขนาดเดิม แต่ลดระยะเวลาในการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดลงเหลือ 36 ชั่วโมง และให้ยาซ้ำโดยวิธีนี้ทุก 4 สัปดาห์ สาเหตุที่ทำให้สามารถให้ UCN-01 แก่ผู้ป่วยทุก 4 สัปดาห์ได้นั้น เป็นเพราะ UCN-01 มีค่าครึ่งชีวิตในคนยาวนานมาก ผลการศึกษาประสิทธิผลของ UCN-01 พบว่า ผู้ป่วยโรคมะเร็งผิวหนังชนิดเมลาโนมา 1 ราย มีการตอบสนองต่อยาบ้าง และผู้ป่วยโรคมะเร็งปุ่มน้ำเหลือง 1 รายมีอาการคงที่อยู่นานกว่า 2.5 ปี ผลไม่พึงประสงค์ของ UCN-01 ที่พบเมื่อให้ยาในขนาด 53 มิลลิกรัม/ตารางเมตร/วัน ได้แก่ ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด ภาวะความดันเลือดต่ำ ปอดทำหน้าที่ผิดปกติ คลื่นไส้ และอาเจียน[23] ทั้งนี้ ภาวะน้ำตาลสูงในเลือดมีสาเหตุมาจากการที่ UCN-01 มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการขนส่งกลูโคสเข้าสู่เซลล์[1]

การศึกษาวิจัย UCN-01 ในระดับคลินิกระยะที่ 1 อีกการศึกษาหนึ่ง เป็นการศึกษาขนาดที่เหมาะสมและประสิทธิผลของ UCN-01 เมื่อให้โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1-3 ชั่วโมง ทุก 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยในการศึกษาเป็นผู้ป่วยโรคมะเร็งที่ดื้อยาจำนวน 24 ราย ซึ่งประกอบด้วยผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่

มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งคอมดลูก (cervix) มะเร็งไต มะเร็งเต้านม มะเร็งกระเพาะอาหาร และมะเร็งปอด ผลการศึกษาพบว่า การให้ UCN-01 โดยการฉีดแบบปล่อยให้ไหลเข้าหลอดเลือดเป็นเวลา 1-3 ชั่วโมง ทุก 4 สัปดาห์ ในครั้งแรกควรให้ยาในขนาด 95 มิลลิกรัม/ตารางเมตร และในการให้ยาครั้งต่อไป ควรให้ยาในขนาด 47.5 มิลลิกรัม/ตารางเมตร จากผู้ป่วยทั้งหมด 24 ราย มีผู้ป่วยโรคมะเร็งคอมดลูก 1 รายที่มีอาการคงที่อยู่นาน 1 ปี ส่วนผู้ป่วยที่เหลือใช้ยาไม่ได้ผล และพบว่ามีการลุกลามของโรคผลไม่พึงประสงค์ของ UCN-01 ที่พบในการศึกษานี้คล้ายกันกับผลไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาแรก[24]

นอกเหนือจากรายงานการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของ UCN-01 ในระดับคลินิก ระยะที่ 1 ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว ขณะนี้ ยังมีการศึกษาวิจัยประสิทธิผลของ UCN-01 ในระยะที่ 1 อีกหลายการศึกษาที่กำลังดำเนินอยู่ ตัวอย่างเช่น การศึกษาประสิทธิผลของการใช้ UCN-01 ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น เช่น cisplatin, 5-fluorouracil และ fludarabine เป็นต้น

บทสรุป

เซลล์มะเร็งเป็นเซลล์ที่มีความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีหน้าที่ควบคุมวัฏจักรเซลล์ ดังนั้น เซลล์มะเร็งจึงสามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างอิสระ และแบ่งเซลล์เพิ่มจำนวนได้อย่างไม่หยุดยั้ง ความผิดปกติในการทำงานของโปรตีนในกลุ่ม Rb เกิดขึ้นเนื่องจาก CDKs/cyclins ทำงานมากผิดปกติ หรือ CDKIs ทำงานน้อยผิดปกติ ด้วยเหตุนี้ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs จึงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้ เพราะเซลล์มะเร็งไม่สามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้อย่างสมบูรณ์ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs มี 2 ประเภทใหญ่ๆ คือ ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยตรง เช่น flavopiridol และยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDKs โดยอ้อม เช่น UCN-01 ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา การศึกษาวิจัยเพื่อพัฒนา flavopiridol และ UCN-01 สำหรับรักษาโรคมะเร็งมีความคืบหน้าเร็วมาก ขณะนี้ flavopiridol และ UCN-01 กำลังอยู่ในระยะที่ 2 และระยะที่ 1 ของการศึกษาประสิทธิผลของยาในระดับคลินิก ตามลำดับ จากรายงานผลการศึกษาประสิทธิผลของยาทั้ง 2 ชนิดนี้ พอจะสรุปได้ว่า flavopiridol เป็นยาที่มีศักยภาพในการรักษาโรคมะเร็งเมื่อใช้ร่วมกับยาต้านมะเร็งชนิดอื่น ส่วน UCN-01 เป็นยาที่มีแนวโน้มว่าจะนำมาใช้ในทางคลินิกได้ ในแง่ของผลไม่พึงประสงค์ ยาทั้ง 2 ชนิดนี้มีผลไม่พึงประสงค์ที่ไม่รุนแรงเมื่อเทียบกับยาต้านมะเร็งที่มีใช้อยู่ในปัจจุบัน ฉะนั้น หากการศึกษาประสิทธิผลของ flavopiridol และ UCN-01 ที่กำลังดำเนินอยู่ในปัจจุบันและที่กำลังจะเกิดขึ้นในอนาคต ชี้ชัดว่ายา flavopiridol และ UCN-01 เป็นยาที่มีประสิทธิผลในการรักษาโรคมะเร็ง flavopiridol และ UCN-01 ก็จะเป็นทางเลือกใหม่ที่น่าสนใจสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

เอกสารอ้างอิง

1. Schwartz GK, Shah MA. Targeting the cell cycle: A new approach to cancer therapy. J Clin Oncol 2005;23(36):9408-21.
2. Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. Molecular biology of the cell 3rd ed. New York: Garland Publishing, 1994:863-910.
3. Centre Francois Baclesse. Cyclines et CDK. (online). Available at http://www.baclesse.fr/cours/fondamentale/4-division-cellulaire/Divis-8.htm (29 April 2006).
4. Chen HH, Wang YC, Fann MJ. Identification and characterization of the CDK12/cyclin L1 complex involved in alternative splicing regulation. Mol Cell Biol 2006;26(7):2736-45.

5. Sedlacek HH. Mechanisms of action of flavopiridol. Crit Rev Oncol Hematol 2001;38(2):139-70.
6. Peng J, Zhu Y, Milton JT, et al. Identification of multiple cyclin subunits of human P-TEFb. Genes Dev 1998;12(5):755-62.
7. Kaldis P, Russo AA, Chou HS, et al. Human and yeast Cdk-activating kinases (CAKs) display distinct substrate specificities. Mol Biol Cell 1998;9(9):2545-60.
8. Sherr CJ, Roberts JM. CDK inhibitors: Positive and negative regulators of G1-phase progression. Genes Dev 1999;13(12):1501-12.
9. Sherr CJ. Cancer cell cycles. Science 1996;274(5293):1672-7.
10. Pavletich NP. Mechanisms of cyclin-dependent kinase regulation: structures of Cdks, their cyclin activators, and Cip and INK4 inhibitors. J Mol Biol 1999;287(5):821-8.
11. Senderowicz AM. Small molecule modulators of cyclin-dependent kinases for cancer therapy. Oncogene 2000;19(56):6600-6.
12. Senderowicz AM. Flavopiridol: the first cyclin-dependent kinase inhibitor in human clinical trials. Invest New Drugs 1999;17(3):313-20.
13. Lam LT, Pickeral OK, Peng AC et al. Genomic-scale measurement of mRNA turnover and the mechanisms of action of the anti-cancer drug flavopiridol. Genome Biol 2001;2(10):1-11.
14. Carlson B, Lahusen T, Singh S, et al. Down-regulation of cyclin D1 by transcriptional repression in MCF-7 human breast carcinoma cells induced by flavopiridol. Cancer Res 1999;59(18):4634-41.
15. Newcomb EW. Flavopiridol: pleiotropic biological effects enhance its anti-cancer activity. Anticancer Drugs 2004;15(5):411-9.
16. Drees M, Dengler WA, Roth T, et al. Flavopiridol (L86-8275): selective antitumor activity *in vitro* and activity *in vivo* for prostate carcinoma cells. Clin Cancer Res 1997;3(2):273-9.
17. Achenbach TV, Muller R, Slater EP. Synergistic antitumor effect of chemotherapy and antisense-mediated ablation of the cell cycle inhibitor $p27^{KIP-1}$. Clin Cancer Res 2000;6(8):3006-14.
18. Arguello F, Alexander M, Sterry JA. Flavopiridol induces apoptosis of normal lymphoid cells, causes immunosuppression, and has potent antitumor activity *in vivo* against human leukemia and lymphoma xenografts. Blood 1998;91(7):2482-90.
19. Patel V, Senderowicz AM, Pinto D Jr, et al. Flavopiridol, a novel cyclin-dependent kinase inhibitor, suppresses the growth of head and neck squamous cell carcinomas by inducing apoptosis. J Clin Invest 1998;102(9):1674-81.
20. Motwani M, Jung C, Sirotnak FM, et al. Augmentation of apoptosis and tumor regression by flavopiridol in the presence of CPT-11 in Hct116 colon cancer monolayers and xenografts. Clin Cancer Res 2001;7(12):4209-19.
21. Tan AR, Headlee D, Messmann R, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of flavopiridol administered as a daily 1-hour infusion in patients with advanced neoplasms. J Clin Oncol 2002;20(19):4074-82.

22. Kouroukis CT, Belch A, Crump M, et al. Flavopiridol in untreated or relapsed mantle-cell lymphoma: results of a phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2003;21(9):1740-5.
23. Sausville EA, Arbuck SG, Messmann R, et al. Phase I trial of 72-hour continuous infusion UCN-01 in patients with refractory neoplasms. J Clin Oncol 2001;19(8):2319-33.
24. Dees EC, Baker SD, O'Reilly S, et al. A phase I and pharmacokinetic study of short infusions of UCN-01 in patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res 2005;11(2 Pt 1):664-71.

คำถาม

1. การแบ่งเซลล์ออกเป็นสองเซลล์เกิดขึ้นในระยะใดของวัฏจักรเซลล์
    1. G_0
    2. G_1
    3. G_2
    4. M
    5. S
2. ข้อใดถูกเกี่ยวกับเอนไซม์ cyclin-dependent kinases (CDKs)
    1. ถูกยับยั้งการทำงานโดยโปรตีน cyclin
    2. ถูกยับยั้งการทำงานเมื่อได้รับหมู่ฟอสเฟตจาก ATP
    3. ถูกกระตุ้นการทำงานโดยโปรตีนในกลุ่ม retinoblastoma (Rb)
    4. มีหน้าที่เร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนที่เป็นแฟกเตอร์ถอดรหัส
    5. มีหน้าที่เร่งปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่โปรตีนในกลุ่ม Rb
3. เอนไซม์ CDKs ชนิดใดมีหน้าที่กระตุ้นการทำงานของ CDKs ชนิดอื่น
    1. CDK1
    2. CDK3
    3. CDK5
    4. CDK7
    5. CDK9
4. โปรตีนในกลุ่ม Rb ยับยั้งไม่ให้เซลล์ผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์โดยกลไกใด
    1. จับกับแฟกเตอร์ถอดรหัสของยีนที่ควบคุมการแบ่งเซลล์
    2. จับกับสารเชิงซ้อนระหว่าง CDKs กับ cyclin
    3. ทำปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่กับแฟกเตอร์ถอดรหัส
    4. ทำปฏิกิริยาดึงหมู่ฟอสเฟตออกจาก CDKs
    5. ขัดขวางมิให้ ATP จับกับ CDKs
5. flavopiridol ยับยั้งการทำงานของ CDKs ได้อย่างไร
    1. ขัดขวางไม่ให้ CDK-activating kinase (CAK) กระตุ้น CDKs ได้
    2. ทำให้ CDKs ขาดแหล่งฟอสเฟตสำหรับปฏิกิริยาเติมหมู่ฟอสเฟต
    3. แย่งรับหมู่ฟอสเฟตกับโปรตีนในกลุ่ม Rb
    4. แย่ง cyclin จับกับ CDKs
    5. เร่งให้ ATP จับกับ CDKs
6. ข้อใด<u>ไม่ใช่</u>ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ flavopiridol
    1. เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการเซลล์เดี่ยวแตกตายเอง (apoptosis)
    2. เหนี่ยวนำให้เซลล์เกิดกระบวนการตายเฉพาะส่วน (necrosis)
    3. ยับยั้งกระบวนการถอดรหัสจากยีนบางชนิด (transcription)
    4. ยับยั้งกระบวนการสร้างหลอดเลือด (angiogenesis)
    5. ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation)

7. ข้อใดเป็นผลไม่พึงประสงค์ที่สำคัญของ flavopiridol
    1. ดีซ่าน
    2. ผมร่วง
    3. ท้องร่วง
    4. ความดันเลือดสูง
    5. ภาวะเลือดมีคลอไรด์น้อย
8. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ flavopiridol
    1. ทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ G_1 หรือ G_2
    2. ทำให้เซลล์ในระยะ G_0 ไม่สามารถผ่านเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ได้
    3. สามารถยับยั้งการทำงานของ CDKs ได้ทุกชนิด ยกเว้น CDK9
    4. สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์ cyclin D1 และ cyclin D3
    5. อาจทำให้เกิดภาวะเลือดมีฟอสเฟตเกินถ้าให้ยาในขนาดสูง
9. ข้อใดถูกเกี่ยวกับ UCN-01
    1. ทำให้เซลล์ที่อยู่ในวัฏจักรเซลล์หยุดชะงักอยู่ที่ระยะ M
    2. ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งสังเคราะห์ CDKs
    3. ออกฤทธิ์โดยการแย่ง ATP จับกับ CDKs
    4. มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการถ่ายแบบดีเอ็นเอ
    5. มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ CDK2
10. ข้อใด<u>ไม่ใช่</u>ผลไม่พึงประสงค์ของ UCN-01
    1. ภาวะความดันเลือดต่ำ
    2. ภาวะน้ำตาลสูงในเลือด
    3. ภาวะเลือดจาง
    4. ปอดทำหน้าที่ผิดปกติ
    5. คลื่นไส้ อาเจียน